

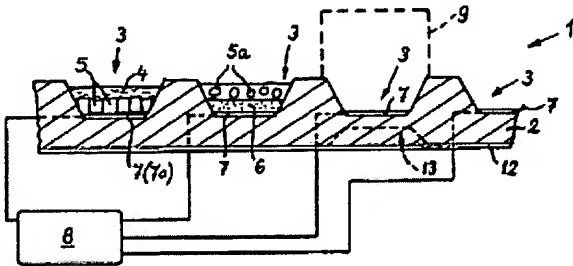
Device for conducting research on cell specimens and similar materials

Patent number: DE19646505  
Publication date: 1998-05-14  
Inventor: SIEBEN ULRICH DR [DE]; WOLF BERNHARD [DE]  
Applicant: ITT IND GMBH DEUTSCHE [DE]  
Classification:  
- international: C12M1/34; C12Q1/24; G01N33/48  
- european: B01L3/00C2D; B01L3/00C6M; G01N35/02P  
Application number: DE19961046505 19961112  
Priority number(s): DE19961046505 19961112

Also published as:  
WO9820974 (A1)  
EP0938383 (A1)  
US6376233 (B1)  
EP0938383 (B1)

Abstract of DE19646505

This invention concerns a device (1) for carrying out research on cell specimens which has a microtiter plate or similar receptacle device with a plurality of individual containers for the cell specimens. In addition, a measuring device is provided to capture changes in the individual specimens. The underside of the microtiter plate or similar receptacle device has a measurement structure with at least one sensor associated with each receptacle. The measurement structure can be combined with a bottomless upper part of a standard microtiter plate, or a semiconductor substrate plate (2) is provided with a plurality of bowl-shaped recesses (3) as containers. Each recess has at least one sensor associated with it.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 196 46 505 A 1**

⑤ Int. Cl. 6:  
**C 12 M 1/34**  
C 12 Q 1/24  
G 01 N 33/48

⑳ Aktenzeichen: 196 46 505.2  
㉑ Anmeldetag: 12. 11. 96  
㉒ Offenlegungstag: 14. 5. 98

+ C 12 M 1/18 M

E

DE 196 46 505 A 1

㉓ Anmelder:  
Deutsche ITT Industries GmbH, 79108 Freiburg, DE

㉔ Vertreter:  
Patent- und Rechtsanwaltssozietät Schmitt,  
Maucher & Börjes-Pestalozza, 79102 Freiburg

㉕ Erfinder:  
Sieben, Ulrich, Dr., 79276 Reute, DE; Wolf,  
Bernhard, 79252 Stegen, DE

⑤⑥ Entgegenhaltungen:

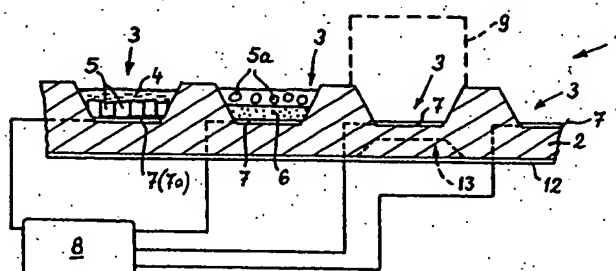
US	40 72 578
WO	94 03 583 A1
WO	87 05 624 A1
JP	57-99 188 A

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Vorrichtung zur Durchführung von Untersuchungen an Zellproben und dergleichen

⑤⑦ Eine Vorrichtung (1) dient zur Durchführung von Untersuchungen an Zellproben, wobei die Vorrichtung eine Mikrotiterplatte oder dergleichen Aufnahmevorrichtung mit einer Vielzahl von Einzelbehältnissen für die Zellproben aufweist. Weiterhin ist eine Meßeinrichtung zum Erfassen von Veränderungen an den einzelnen Proben vorgesehen. Unterseitig weist die Mikrotiterplatte oder dergleichen Aufnahmevorrichtung eine Meßstruktur auf, die jedem Aufnahmegefäß zugeordnet wenigstens einen Sensor trägt. Die Meßstruktur kann entweder mit einem bodenlosen Oberteil einer handelsüblichen Mikrotiterplatte kombiniert sein oder aber es ist eine Halbleiter-Substratplatte (2) mit einer Vielzahl darin befindlichen, näpfchenförmigen Aufnahme-Vertiefungen (3) als Behältnisse vorgesehen. Jeder Vertiefung ist wenigstens ein Sensor zugeordnet (Fig. 1).



DE 196 46 505 A 1

## Beschreibung

Die Erfindung bezieht sich auf eine Vorrichtung zur Durchführung von Untersuchungen an Zellproben und dergleichen Proben, die eine Mikrotiterplatte oder dergleichen Aufnahmevorrichtung mit einer Vielzahl von Einzelbehältnissen für Zellproben aufweist, sowie mit einer Meßeinrichtung zum Erfassung von Veränderungen an den einzelnen Proben.

Mit Hilfe von sogenannten Mikrotiterplatten können verschiedene medizinisch-biochemische Testverfahren durchgeführt werden. Mikrotiterplatten weisen eine Vielzahl von nebeneinander angeordneten Aufnahmeröhrchen auf, in die Zellproben, beispielsweise eine Suspension von Metastasenzellen eingegeben werden. Anschließend wird eine Indikatorlösung, beispielsweise ein Fluoreszenzfarbstoff hinzugefügt.

Zur Untersuchung, ob bestimmte Substanzen die Metastasenzellen beeinflussen, insbesondere abtöten können, werden verschiedene zytotoxische Substanzen zugegeben.

Das Eingeben der Zellproben, der Indikatorlösung und der Medikamente erfolgt in einer mittels Automat durchgeführten Beprobungstechnik. Zellveränderungen lassen sich im Durchlichtverfahren und mit Hilfe eines Spektrometers nachweisen.

Außer zur Chemotherapietestung können die Mikrotiterplatten auch zur Untersuchung von Krebszellen auf ihre Metastasierungstendenz hin untersucht werden. In diesem Falle wird in die Behältnisse ein Testsubstrat, bestehend aus einer Schicht aus Zellen oder embryonalen HM-Zellkulturen oder einer Kollagenmatrix aufgetragen, auf die dann die Metastasenzellen aufgebracht werden. Je nach Grad der Veränderung kann ein Maß für den Invasionsindex oder Metastasierungsindex abgeleitet werden. Dieses Verfahren, bei dem biologische Schichten von einer anderen Substanz mehr oder weniger beeinflusst werden, wird auch Biokorrosion genannt. Es sind damit auch Untersuchungen, zum Beispiel von Kunststoffen auf Biokompatibilität möglich, d. h. es wird untersucht, ob Zellen in diesen zu untersuchenden Kunststoff eindringen oder nicht.

Bei diesen vielfältigen Untersuchungen ist üblicherweise für die Auswertung ein Durchlichtverfahren vorgesehen, mit Meßauswertung durch einen Mikroplattenreader oder mittels eines Spektrometers. Es ist somit einerseits ein nicht unerheblicher, apparativer Aufwand für die funktionstüchtige Gesamtvorrichtung erforderlich und andererseits geben die Meßauswertungen nicht in allen Fällen in erwünschtem Maße Aufschluß, zum Beispiel auch über den laufenden Reaktionsprozeß. Nachteilig ist weiterhin, daß bei Verwendung handelsüblicher Mikrotiterplatten vergleichsweise große Probenmengen erforderlich sind. Nicht immer stehen aber entsprechende Probenmengen, beispielsweise von Biopsiematerial zur Verfügung.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, eine Vorrichtung der eingangs erwähnten Art zu schaffen, die bei verringertem Gesamtaufwand eine Vielzahl unterschiedlicher Untersuchungen auch mit laufender Kontrolle eines Reaktionsprozesses ermöglicht und die auch einfacher zu handhaben ist.

Zur Lösung dieser Aufgabe wird erfindungsgemäß vorgeschlagen, daß die Vorrichtung eine Mikrotiterplatte oder dergleichen Aufnahmevorrichtung mit einer zugeordneten Meßstruktur aufweist, die jedem Einzelbehältnis zugeordnet, wenigstens einen Sensor trägt.

Die Aufnahmevorrichtung mit den Einzelbehältnissen und der Sensor-Meßstruktur bilden hierbei eine komplette Funktionseinheit und auch eine kompakte Baueinheit. Diese ist auch wegen der praktisch integrierten Meßeinrichtung

einfacher zu handhaben. Die Sensoren sind hierbei jeweils Teil der Meßkammern, so daß diese zur Auswertung nicht mehr mit einer separaten Meßeinrichtung in Verbindung gebracht werden müssen. Vorteilhaft ist auch, daß eine Messung während eines laufenden Reaktionsprozesses und dabei die Messung gleichzeitig bei allen Einzelbehältnissen möglich ist. Die Meßstruktur ist zweckmäßigerweise unterseitig der Aufnahmevorrichtung angeordnet und jedes Aufnahmegefäß trägt bodenseitig und/oder in der Seitenwand wenigstens einen Sensor. Bevorzugt ist beziehungsweise sind der oder die Sensoren am Boden der Aufnahmevorrichtung in die Meßstruktur integriert, jedoch können auch an oder in den Seitenwänden der Aufnahmegefäße Sensoren vorgesehen sein. Beispielsweise können bei den Seitenwänden Leitfähigkeitssensoren angeordnet sein.

Bei Untersuchungen an lebenden Zellen mittels Mikrotiterplatten ist ein Temperieren, um die normalen Lebensbedingungen der Zellen sicherzustellen, problematisch. Unter Umständen besteht dabei auch die Gefahr, daß die zu untersuchenden Zellen wegen zu niedriger Temperatur absterben können, so daß das Meßergebnis dann erheblich verfälscht werden kann. Um dies zu vermeiden, wird nach einer Weiterbildung der Erfindung vorgeschlagen, daß die Mikrotiterplatte oder dergleichen unterseitig, vorzugsweise unterseitig der Meßstruktur, eine Temperiereinrichtung aufweist, die vorzugsweise thermostatisch regelbar ist. Damit lassen sich exakte Temperaturvorgaben einhalten und es sind damit auch Untersuchungen an thermisch empfindlichen Meßobjekten möglich.

Vorzugsweise ist vorgesehen, daß sich die Meßstruktur auf einer waferartigen Halbleiter-Substratplatte mit einer Vielzahl von darauf befindlichen Sensoren befindet.

Auf einer solchen Halbleiter-Substratplatte lassen sich in bekannter Herstellungstechnik eine Vielzahl von Sensoren auf engem Raum unterbringen, so daß damit eine Voraussetzung für eine besonders kompakte Bauform der Vorrichtung vorhanden ist.

Es können dabei auch jedem Einzelbehältnis zugeordnet, jeweils mehrere, vorzugsweise unterschiedliche Sensoren vorgesehen sein, so daß gleichzeitig unterschiedliche Parameter während der Untersuchung erfaßt werden können.

Eine bevorzugte Ausführungsform sieht vor, daß die Vorrichtung eine Halbleiter-Substratplatte mit einer Vielzahl von darin befindlichen, näpfchenförmigem Aufnahme-Vertiefungen als Behältnisse aufweist und daß die Meßstruktur mit ihren jeweils einer Vertiefung zugeordneten Sensoren Bestandteil der Substratplatte ist.

Bei dieser Vorrichtung kann auch mit kleinsten Probenmengen gearbeitet werden, so daß auch noch Untersuchungen beispielsweise an Zellen möglich sind, wenn diese bei einem Patienten nur in sehr geringer Menge zum Beispiel als Biopsiematerial entnommen werden können. Außerdem läßt sich eine solche Vorrichtung in Halbleitertechnik komplett herstellen. Weiterhin ist damit eine extrem kompakte Bauform realisierbar.

Nach einer anderen Ausführungsform besteht aber auch die Möglichkeit, daß auf die Halbleiter-Substratplatte eine wabenartige Röhrchenstruktur, vorzugsweise ein bodenloses Oberteil einer ursprünglich handelsüblichen Mikrotiterplatte aufgesetzt und mit der Substratplatte vorzugsweise durch Ultraschallschweißen dicht verbunden ist. Bei Verwendung eines Mikrotiterplatten-"Oberteiles" können die bisher in Verbindung mit Mikrotiterplatten verwendeten Einrichtungen, insbesondere auch der Beprobungsautomat, weiterverwendet werden. Außerdem kann entsprechend mehr Testflüssigkeit bedarfsweise aufgenommen werden.

Gegebenenfalls kann die Wandungsdicke der die Sensoren und gegebenenfalls die Temperiereinrichtung und der-

gleichen aufweisenden Substratplatte im Bereich der einzelnen Behältnisse reduziert und für ein Durchlicht-Meßverfahren bemessen sein. Dabei besteht auch die Möglichkeit, daß die Substratplatte im Bereich der einzelnen Behältnisse wenigstens einen durchleuchtbaren Kanal aufweist. Dadurch kann gegebenenfalls auch zusätzlich zu der elektrischen oder elektronischen Messung mit der bisher schon verwendeten Durchlichttechnik gearbeitet werden.

Vorteilhaft ist es, wenn im Bereich eines Einzelbehältnisses mehrere, vorzugsweise unterschiedliche Sensoren insbesondere als Sensorarray vorgesehen sind. Ein solches Sensorarray kann als integrierte Schaltung besonders kostengünstig hergestellt werden und ermöglicht auf engstem Raum die Messung unterschiedlicher chemischer oder biologischer Substanzen.

Besonders günstig ist es, wenn die Halbleiter-Substratplatte als Meßstruktur wenigstens einen Feldeffekttransistor, insbesondere einen ISFET aufweist, dessen Gate zum Kontakt mit den Zellen freiliegt. Durch den direkten Kontakt des eine Meßelektrode bildenden Gates, ist eine hohe Meßempfindlichkeit vorhanden. Weiterhin besteht die Möglichkeit, daß als Sensor wenigstens ein Interdigitalkondensator, der vorzugsweise paarig ineinander greifende Elektroden aufweist, vorgesehen ist. Ein Interdigitalkondensator als Sensor eignet sich insbesondere zur Messung von Formveränderungen der Zellen und außerdem können Impedanz- oder Kapazitätsänderungen der Zellmembran gemessen werden. Auch können Antikörper, die sich an den Zellen anlagern, nachgewiesen werden, da sie die Dielektrizitätskonstante im Bereich der Interdigitalstruktur verändern.

Zweckmäßigerweise sind mehrere, vorzugsweise unterschiedlich große Interdigitalkondensatoren vorgesehen. Diese weisen eine unterschiedliche Empfindlichkeit auf, so daß dementsprechend ein größerer Meßbereich abgedeckt und in den einzelnen Meßbereichen eine höhere Auflösung ermöglicht ist.

Vorteilhaft ist es, wenn in wenigstens einem isolierten Zwischenraum der Elektroden des Interdigitalkondensators eine elektrochemosensitive Schicht vorgesehen ist. Der Sensor ist dann zum Nachweis bestimmter, von den Zellen abgeschiedenen physiologischen Substanzen, beispielsweise Sauerstoff oder komplexe Gase besser geeignet. Hierzu können in den Zwischenräumen elektroaktive Substanzen aufgebracht oder in keramischen Schwämmen verpackt sein.

Bei einer anderen Ausführungsform sind zwischen den Elektroden des Interdigitalkondensators Lichtleiter vorgesehen und zur Aufnahme und zum Nachweis des den jeweiligen Lichtleiter durchlaufenden Lichts sind Lichtdetektoren im Substrat angeordnet. Die Meßeinrichtung stellt dann zusätzliche Informationen über beispielsweise von den Zellen abgegebenes Streulicht zur Verfügung, die einen Rückschluß auf die Vitalität der Zellen ermöglichen. In vorteilhafter Weise kann somit mit Hilfe der Lichtdetektoren ein Selbsttest der Meßeinrichtung durchgeführt werden.

Eine noch exaktere Kontrolle der mit den Meßstrukturen in Kontakt stehenden Zellen wird ermöglicht, wenn in das Substrat CCD-Sensoren, insbesondere in Form einer CCD-Zeile oder eines CCD-Arrays integriert sind. Dadurch wird eine noch höhere Auflösung bei der optischen Messung erreicht, so daß es insbesondere auch möglich ist, morphologische Veränderungen einzelner oder mehrerer, in bestimmten Bereichen der Meßstruktur angeordneter Zellen, zu überwachen.

Zweckmäßigerweise sind die Meßausgänge der auf einem gemeinsamen Substrat angeordneten Sensoren mit einer insbesondere auf dem Substrat integriert angeordneten Steuer- und Auswerteeinrichtung verbunden. In der integrierten Steuer- und Auswerteeinrichtung kann beispielsweise eine

Vorverarbeitung der Meßwerte vorgenommen werden. Die Auswerteelektronik erlaubt auch ein stoff- und funktions-spezifisches Training des Sensors.

Eine solche Ausführungsform der erfindungsgemäßen Vorrichtung kann bei entsprechender Ausbildung der Steuer- und Auswerteeinrichtung praktisch als Mikrotiterplatten-Asic ausgebildet sein, das an die unterschiedlichsten Meßaufgaben und Auswerteverfahren anpaßbar ist.

Zusätzliche Ausgestaltungen der Erfindung sind in den weiteren Unteransprüchen aufgeführt. Nachstehend ist die Erfindung mit ihren wesentlichen Einzelheiten anhand der Zeichnungen noch näher erläutert.

Es zeigt:

Fig. 1 einen Teilabschnitt einer erfindungsgemäßen Vorrichtung in Längsschnittdarstellung,

Fig. 2 eine erfindungsgemäße Vorrichtung in gegenüber Fig. 1 etwas abgewandelter Ausführungsform, ebenfalls als Längsschnitt eines Teilabschnittes,

Fig. 3 eine Aufsicht einer Aufnahmevorrichtung mit einer Vielzahl von Einzelbehältnissen,

Fig. 4 eine Aufsicht einer waferartigen Halbleitersubstratplatte mit einer Vielzahl von Sensoren,

Fig. 5 die in Fig. 3 und 4 gezeigten Elemente vor dem Zusammenfügen, und

Fig. 6 eine Detail-Ausschnittsdarstellung einer erfindungsgemäßen Vorrichtung in Aufsicht.

Von einer Vorrichtung 1 zur Durchführung von Untersuchungen an Zellproben ist in Fig. 1 ein im Längsschnitt dargestellter Teilbereich gezeigt. In diesem Ausführungsbeispiel ist eine Halbleiter-Substratplatte 2 mit einer Vielzahl von darin befindlichen, näpfenförmigen Aufnahme-Vertiefungen 3 vorgesehen, die als Behältnisse zur Aufnahme von Zellproben dienen. Zur Verdeutlichung sind in zwei nebeneinander befindlichen Aufnahme-Vertiefungen 3 verschiedene Füllmedien für unterschiedliche Untersuchungen dargestellt. In der linken Vertiefung befinden sich in einem Reagenz 4 Zellen 5 und es kann hierbei eine Chemotherapie-  
testung durchgeführt werden.

In der Aufnahme-Vertiefung 3 daneben befindet sich auf einem Testsubstrat 6, bestehend aus einer Zellschicht oder embryonalen HM-Zellkulturen oder einer Kollagenmatrix, eine Suspension mit Metastasenzellen. Es wird hiermit ein Metastasierungsindex ermittelt.

Um Veränderungen an den Zellen 5 beziehungsweise dem Testsubstrat 6 feststellen zu können, sind im Bodenbereich der Vertiefungen 3 Sensoren 7 angeordnet. Als Sensoren 7 können Einzelsensoren, bevorzugt jedoch mehrere unterschiedliche Sensoren 7 als Sensor-Array 7a vorgesehen sein. Es kommen dafür Feldeffekttransistoren, Interdigitalkondensatoren oder dergleichen Halbleiterstrukturen, andererseits auch optische Sensoren, insbesondere Oberflächenwellenleiter, Gitterkoppler und dergleichen in Frage.

Wie in Fig. 1 angedeutet, sind die Sensoren 7 mit einer Steuer- und Auswerteeinrichtung 8 verbunden. Gegebenenfalls kann diese Steuer- und Auswerteeinrichtung ganz oder teilweise auf der Halbleiter-Substratplatte 2 integriert sein. Beispielsweise kann die Steuer- und Auswerteeinrichtung 8 einen Multiplexer, einen AD/DA-Wandler mit Sensoransteuerung, einen Mikroprozessor sowie eine IO-Einheit umfassen. Es ist somit eine komplette Untersuchungs-Vorrichtung gebildet, mit der laufend während der Reaktionsprozesse Messungen durchgeführt werden können.

Außer den Sensoren 7 können auch Reizelektroden oder dergleichen vorgesehen sein, um die zu untersuchenden Zellen anzuregen und beispielsweise zur spontanen Abgabe einer mit den Sensoren zu detektierenden Substanz zu veranlassen.

Für die unterschiedlichsten Messungen ist es vorteilhaft,

wenn bei jeder Aufnahme-Vertiefung 3 bevorzugt eine Achterstruktur mit vier Feldeffekttransistoren, zwei Interdigitalkondensator und zwei Sauerstoffindikatoren auf einem Sensor-Array 7a, vorgesehen sind. Die in Fig. 1 gezeigte Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Vorrichtung 1 läßt sich extrem kompakt aufbauen und eignet sich insbesondere für Untersuchungen an sehr kleinen Probenmengen.

Strichliniert ist in Fig. 1 noch an einer Aufnahme-Vertiefung 3 angedeutet, daß über die Substratplatte 2 überstehende Aufsätze 9 vorgesehen sein können, um das Aufnahmevervolumen der Vertiefungen 3 zu vergrößern.

Fig. 2 zeigt eine Ausführungsform mit röhrenförmigen Einzelbehältnissen 10, die auf eine Halbleiter-Substratplatte 2 aufgesetzt sind. Im Bodenbereich jedes Einzelbehältnisses 10 befinden sich auch hier Sensoren 7.

Die Fig. 3 bis 6 zeigen in unterschiedlichen Ansichten die wesentlichen Teile einer erfindungsgemäßen Vorrichtung 1. In dem hier dargestellten Ausführungsbeispiel wird für die Behältnisse 10 von einer handelsüblichen Mikrotiterplatte 11 (Fig. 3) der Bodenbereich abgetrennt, so daß sich durchgängige Röhren ergeben. Dieses Mikrotiterplatten-Ober-  
teil 11a (Fig. 5) wird dann auf die Substratplatte 2 (Fig. 4) aufgesetzt und vorzugsweise durch Ultraschallschweißen dicht mit dieser verbunden. Die Substratplatte 2 mit den jeweiligen Sensoren bildet dann den Boden der Einzelbehältnisse 10. Die Sensoren oder Sensor-Arrays auf der Substratplatte 2 sind bei Verwendung einer Mikrotiterplatte in dem Abstand der einzelnen Röhren oder Einzelbehältnisse angeordnet.

Durch Verwendung eines Mikrotiterplatten-Oberteiles 11a zur Bildung der Aufnahmebehältnisse besteht die Möglichkeit, bisher im Zusammenhang mit handelsüblichen Mikrotiterplatten eingesetzte Apparaturen, beispielsweise einen Beprobungsautomaten, einen Mikroplattenreader und dergleichen unverändert einsetzen zu können. Wie aus Fig. 4, 5 und insbesondere Fig. 6 erkennbar, sind die Sensoren 7 durch Sensorarrays 7a mit mehreren, unterschiedlichen Einzelsensoren gebildet. Wie bereits vorerwähnt, könnten sich auf der Substratplatte auch noch Teile oder die gesamte Steuer- und Auswerteinrichtung 8 befinden. Die Verbindungsleitungen zu den außerhalb von den Meßkammern liegenden Anschlüssen der jeweils einem Einzelbehältnis 10 zugeordneten Sensorarrays 7a sind der Einfachheit halber nicht dargestellt.

Fig. 6 zeigt in einer vergrößerten Aufsicht eine Reihe von nebeneinander angeordneten Sensorarrays 7a mit Behältnissen 10. Außer elektronischen Sensoren auf Halbleiterbasis können auch noch andere Sensoren, beispielsweise auf optischer Basis oder biologische Sensoren vorgesehen und vorzugsweise in Kombination mit den zuvor beschriebenen Sensoren eingesetzt werden.

In den Ausführungsbeispielen gemäß Fig. 1 und 2 ist unterseitig bei der Halbleiter-Substratplatte 2 eine Heizschicht 12 vorgesehen, mittels der eine Temperierung der Substratplatte und damit auch der in den Aufnahme-Vertiefungen 3 befindlichen Proben möglich ist. Bei Zellproben können so auch bezüglich der Temperatur deren normale Lebensbedingungen geschaffen werden, so daß Untersuchungen über einen längeren Zeitraum möglich sind. Es besteht auch die Möglichkeit, anstatt einer durchgängigen Heizschicht 12 partielle, voneinander getrennte Abschnitte von Heizschichten vorzusehen, um bedarfsweise unterschiedliche Temperaturen in bestimmten Bereichen erzeugen zu können. Zur thermostatischen Regelung der Heizung können an einer oder mehreren Stellen der Substratplatte Temperaturmeßsensoren vorgesehen sein. Solche Temperaturmeßsensoren können auch direkt bei den einzelnen Aufnahme-Vertiefungen oder dergleichen Einzelbehältnissen zugeordneten

Sensoren 7 integriert sein. Temperaturmeßsensoren im Bereich der Einzelbehältnisse können außer zur thermostatischen Regelung einer Heizung auch zum Erfassen der biologischen Aktivität der Zellen verwendet werden.

In den Fig. 1 und 2 sind in der Substratplatte 2 unterseitig an zwei Vertiefungen beziehungsweise Einzelbehältnissen, Ausnehmungen 13 vorgesehen und damit die Wandungsdicke der Substratplatte soweit reduziert, daß hier auch (zusätzlich) mit einem Durchlicht-Meßverfahren gearbeitet werden kann.

#### Patentansprüche

1. Vorrichtung zur Durchführung von Untersuchungen an Zellproben und dergleichen Proben, die eine Mikrotiterplatte oder dergleichen Aufnahmevorrichtung mit einer Vielzahl von Einzelbehältnissen für Zellproben aufweist, sowie mit einer Meßeinrichtung zum Erfassen von Veränderungen an den einzelnen Proben, dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtung (1) eine Mikrotiterplatte (11) oder dergleichen Aufnahmevorrichtung mit einer zugeordneten Meßstruktur aufweist, die jedem Einzelbehältnis (3, 10) zugeordnet, wenigstens einen Sensor (7) trägt.
2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Meßstruktur unterseitig der Aufnahmevorrichtung angeordnet ist und daß jedes Aufnahmegefäß (3, 10) bodenseitig und/oder in der Seitenwand, wenigstens einen Sensor (7) trägt.
3. Vorrichtung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Mikrotiterplatte oder dergleichen Aufnahmevorrichtung unterseitig, vorzugsweise unterseitig der Meßstruktur, eine Temperiereinrichtung (12) aufweist, die vorzugsweise thermostatisch regelbar ist.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sich die Meßstruktur auf einer waferartigen Halbleiter-Substratplatte (2) mit einer Vielzahl von darauf befindlichen Sensoren (7) befindet.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß auf die Halbleiter-Substratplatte (2) eine wabenartige Röhrenstruktur, vorzugsweise ein bodenloses Oberteil (11a) einer handelsüblichen Mikrotiterplatte aufgesetzt und mit der Substratplatte (2) vorzugsweise durch Ultraschallschweißen dicht verbunden ist.
6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Halbleiter-Substratplatte (2) mit einer Vielzahl von darin befindlichen, nöpfchenförmigen Aufnahme-Vertiefungen (3) als Behältnisse aufweist und daß die Meßstruktur mit ihren jeweils einer Vertiefung (3) zugeordneten Sensoren (7) Bestandteil der Substratplatte (2) ist.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandungsdicke der die Sensoren (7) und gegebenenfalls die Temperiereinrichtung und dergleichen aufweisenden Substratplatte im Bereich der einzelnen Behältnisse reduziert und für ein Durchlicht-Meßverfahren bemessen ist.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Substratplatte im Bereich der einzelnen Behältnisse wenigstens einen durchleuchtbaren Kanal aufweist.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß im Bereich eines Einzelbehältnisses (10) oder einer Aufnahme-Vertiefung (3) mehrere, vorzugsweise unterschiedliche Sensoren (7), insbesondere als Sensorarray (7a), vorgesehen sind.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Halbleiter-Substratplatte (2) als Meßstruktur wenigstens einen Feldeffekttransistor, insbesondere einen ISFET aufweist, dessen Gate zum Kontakt mit den Zellen freiliegt. 5
11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als Sensor (7) wenigstens ein Interdigitalkondensator, der vorzugsweise paarig ineinandergreifende Elektroden aufweist, vorgesehen ist. 10
12. Vorrichtung nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere, vorzugsweise unterschiedlich große Interdigitalkondensatoren vorgesehen sind.
13. Vorrichtung nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß in wenigstens einem isolierten Zwischenraum der Elektroden des Interdigitalkondensators eine elektrochemosensitive Schicht vorgesehen ist. 15
14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 11 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß zwischen den Elektroden des Interdigitalkondensators Lichtleiter vorgesehen sind und daß Lichtdetektoren zur Aufnahme und zum Nachweis des den jeweiligen Lichtleiter durchlaufenden Lichts im Substrat angeordnet sind. 20
15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß in das Substrat CCD-Sensoren, insbesondere in Form einer CCD-Zeile oder eines CCD-Arrays integriert sind. 25
16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß auf dem die Meßstruktur aufweisenden Substrat (2) wenigstens ein Temperaturmeßsensor, insbesondere eine Temperaturmeßdiode angeordnet ist. 30
17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der Substratplatte (2) als Steuer- und Auswerteeinrichtung zumindest ein Multiplexer, ein AD/DA-Wandler mit Sensoransteuerung, ein Mikroprozessor sowie eine IO-Einheit befinden. 35
18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß als Sensoren (7) optische Sensoren, insbesondere Oberflächenwellenleiter, Gitterkoppler und dergleichen vorgesehen sind. 40
19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die den einzelnen Behältnissen zugeordneten Sensoren über eine Leitungs- oder Leitermatrix mit einer Steuer- und Auswerteeinrichtung verbunden sind. 45

---

Hierzu 4 Seite(n) Zeichnungen

---

50

55

60

65

- Leerseite -

Fig. 3

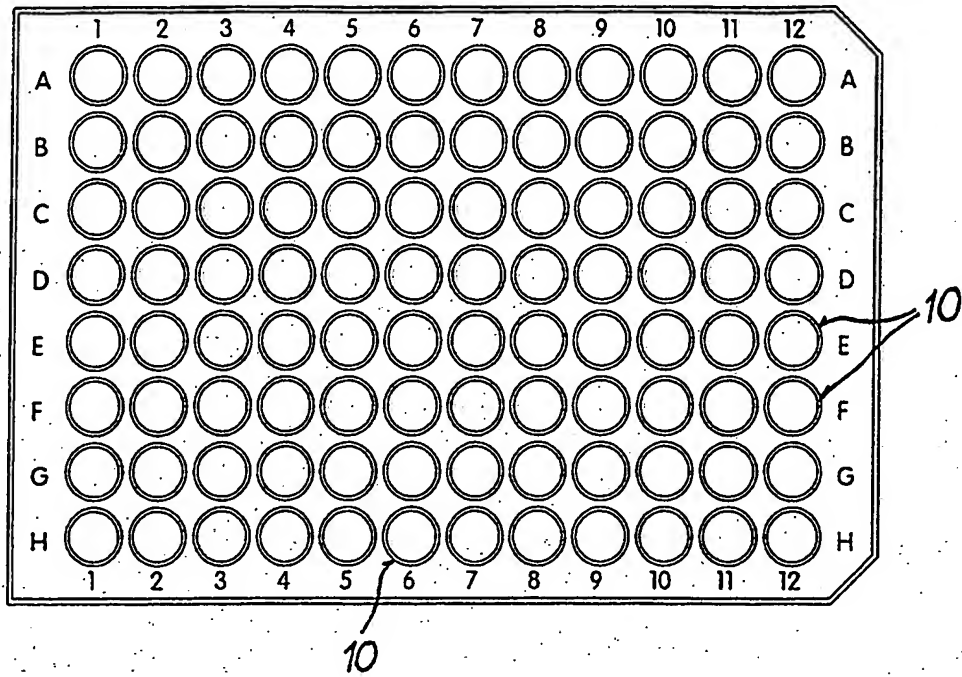
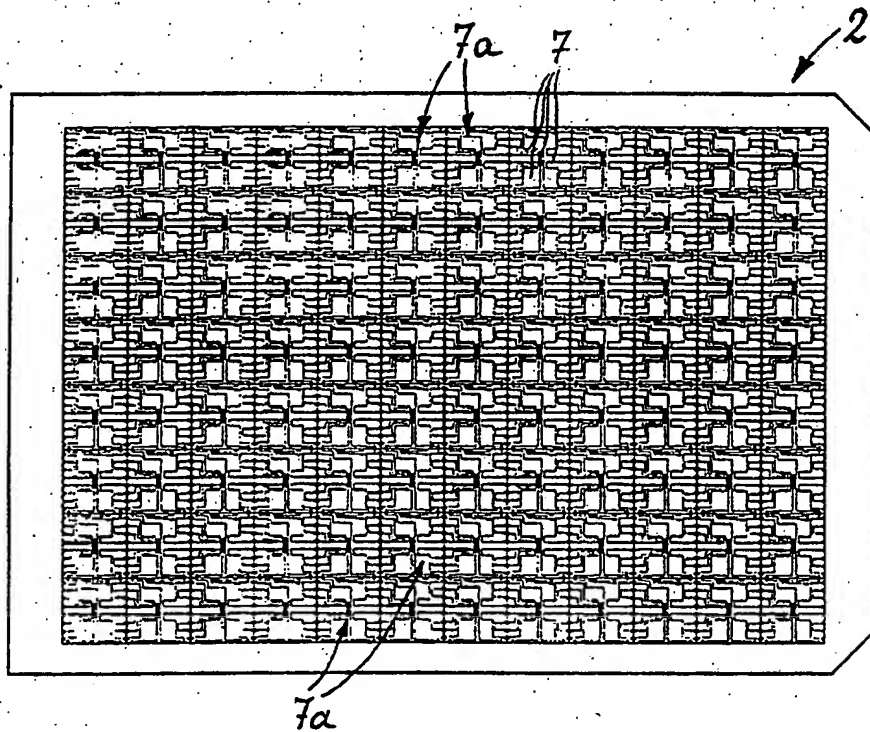


Fig. 4





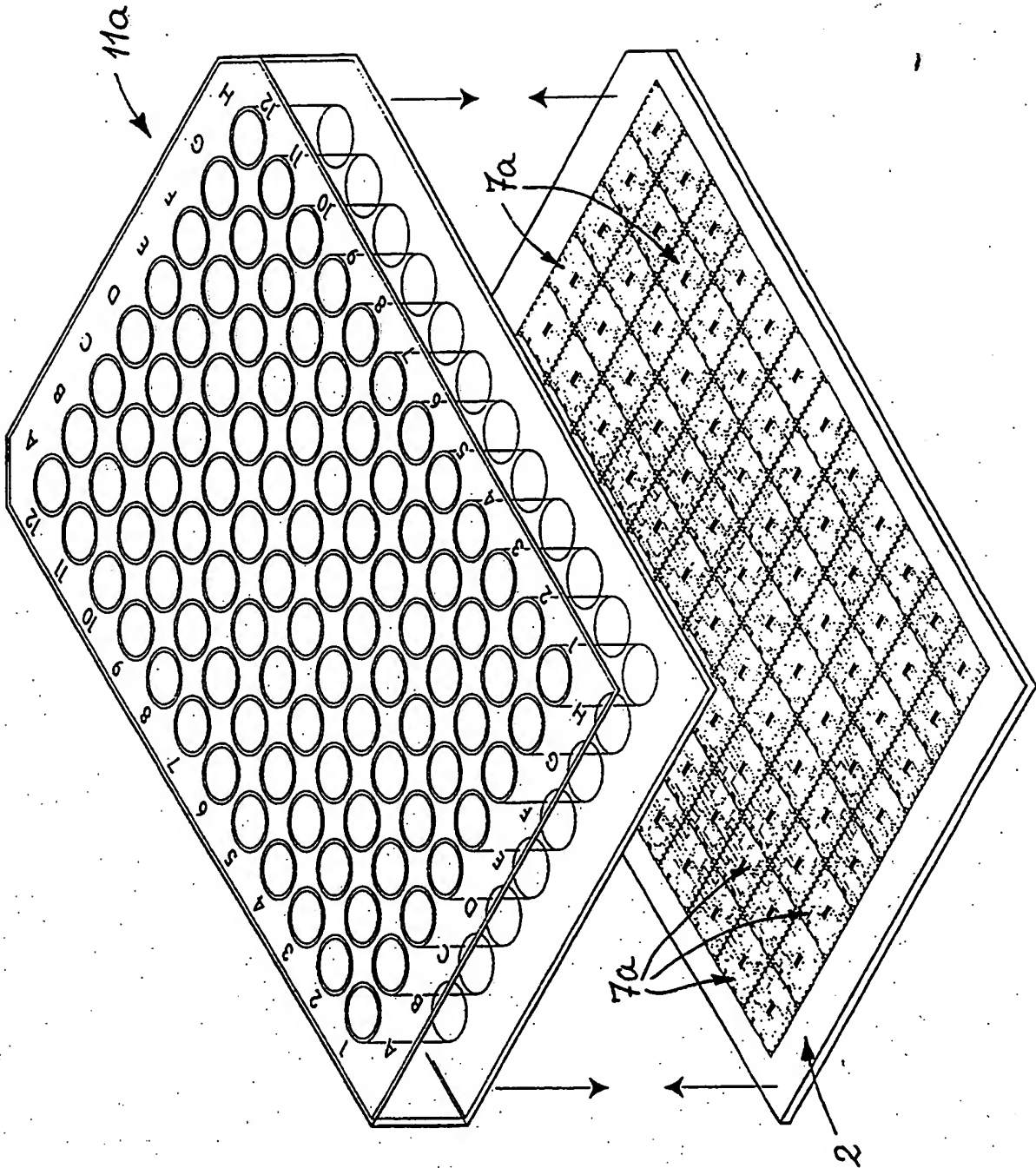


Fig. 5

Fig. 6

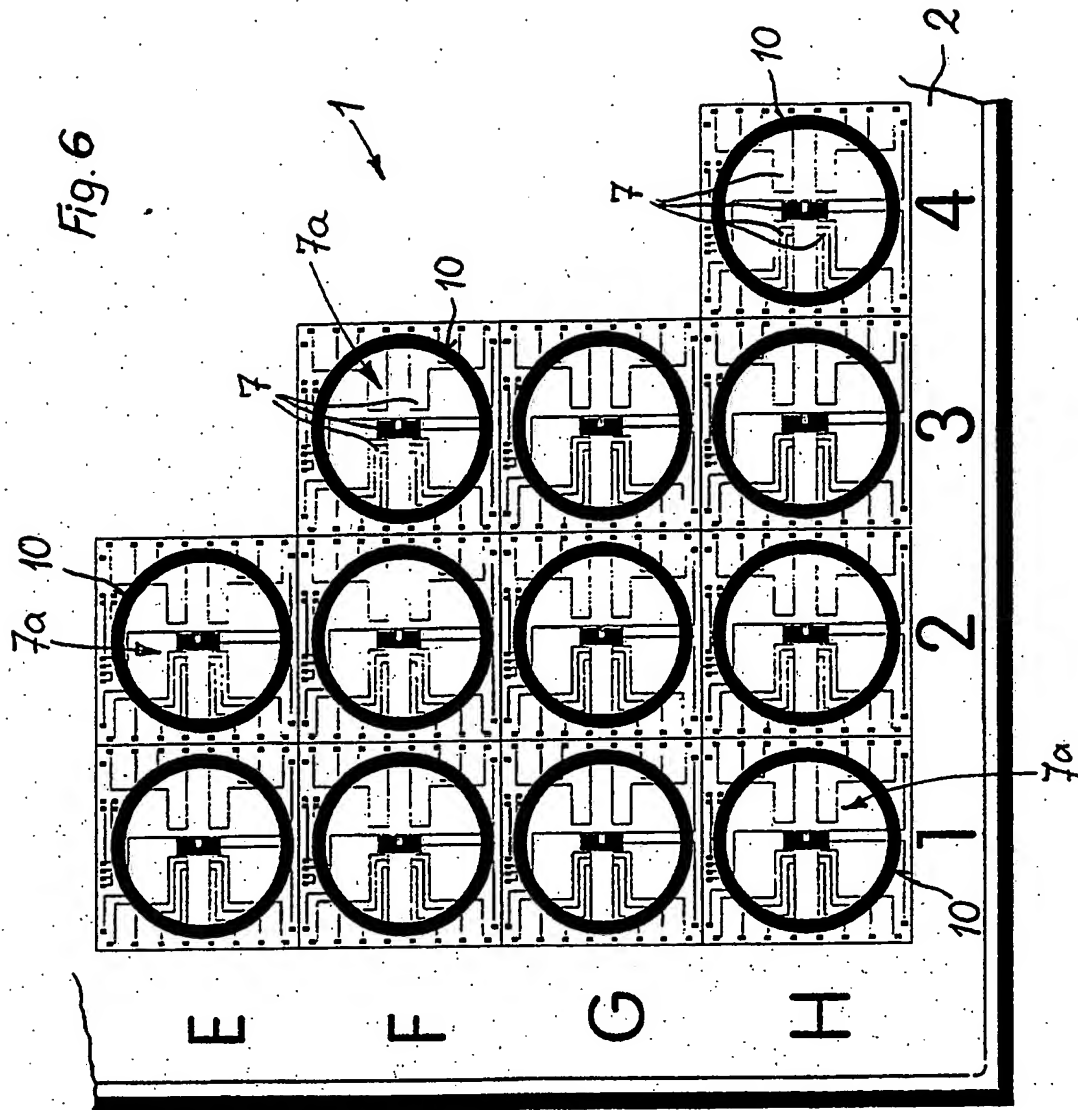


Fig. 1

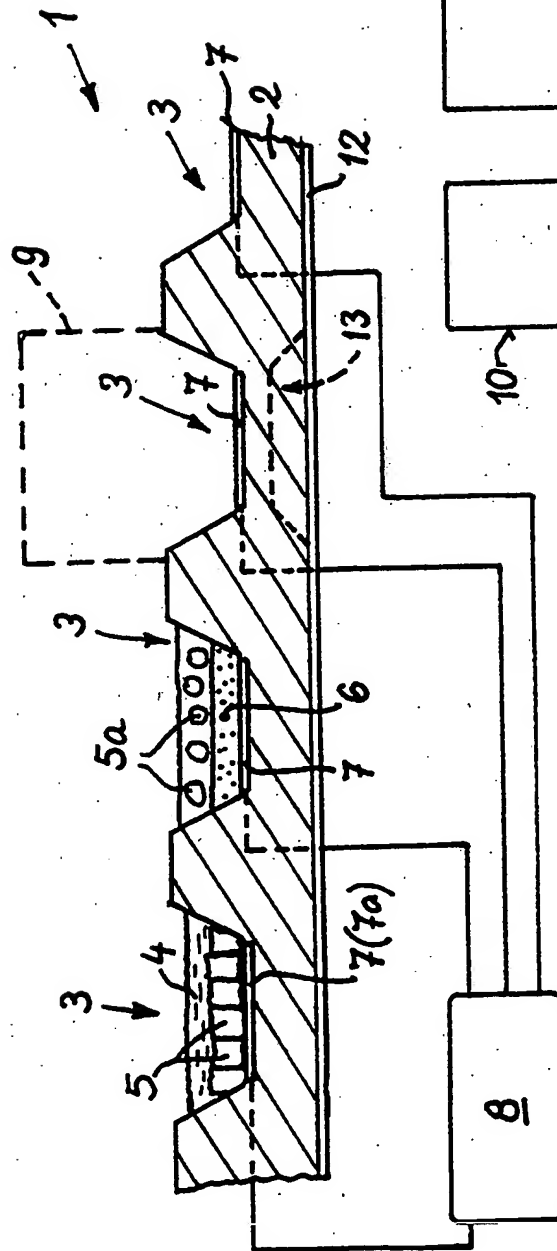
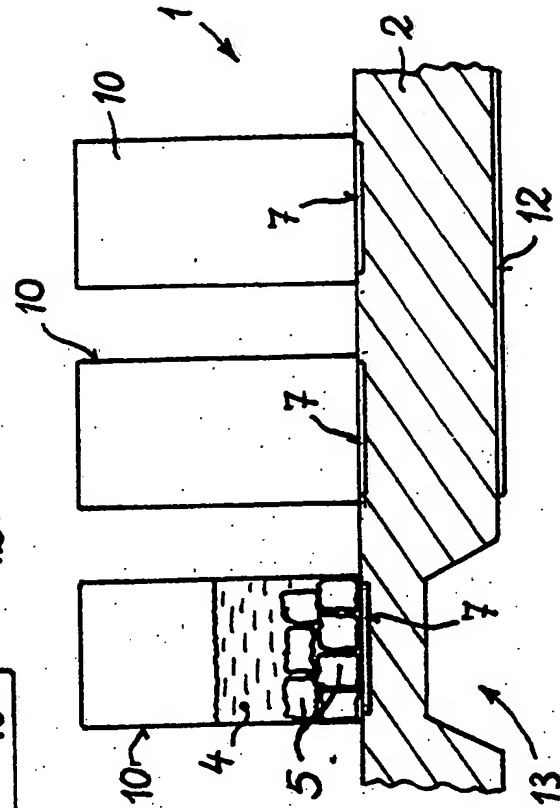


Fig. 2



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**